

Thesis

MUNICH

1967

Untersuchungen zur Abhängigkeit
der diabetischen Retinopathie vom Geschlecht,
von der Dauer des Diabetes
und von der Therapieform

von

GABRIELE BRETSCHNEIDER

aus Rosenberg/Oberschlesien

München 1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

UND AUS DER III. MEDIZINISCHEN ABTEILUNG DES
KRANKENHAUSES MÜNCHEN SCHWABING

Chefarzt: Privat-Dozent Dr. H. Mehnert

UNTERSUCHUNGEN

ZUR ABHÄNGIGKEIT DER DIABETISCHEN RETINOPATHIE
VOM GESCHLECHT, VON DER DAUER DES DIABETES
UND VON DER THERAPIEFORM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

G a b r i e l e B r e t s c h n e i d e r
aus Rosenberg/Oberschlesien

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität M ü n c h e n

Referent: Priv.Doiz. Dr. H. Mehnert

Korreferent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. M. K i e s e

Tag der mündlichen Prüfung: 6.6.1967

Inhaltsangabe

- I. Einleitung
- II. Patientengut und Methodik
- III. Ergebnisse (Tabellen)
- IV/1 Besprechung des vorliegenden Schrifttums
- /2 Diskussion der eigenen Ergebnisse
- V. Zusammenfassung
- VI. Literaturverzeichnis
- VII. Lebenslauf

I. Einleitung

Mit der Entdeckung des Insulins und anschließender Herstellung hochgereinigter und kristalliner Insulinpräparate schien das Problem der Behandlung des Diabetes mellitus zunächst gelöst. In der Folgezeit suchte man nicht nur aus äußeren Gründen, um den Diabetikern die tägliche Injektion zu ersparen, nach oral applizierbaren blutzuckersenkenden Substanzen. Auch die Erforschung der Pathophysiologie des Diabetes brachte Hinweise, daß diese Stoffwechselstörung keinesfalls immer auf einem einfachen Insulinmangel beruht, sondern in vielen Fällen, andere, dem Insulineffekt entgegengesetzte Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen. Dies geht besonders aus Untersuchungen über den erhöhten Insulingehalt im Blutplasma und im Pankreas älterer Diabetiker hervor.

Diese Tatsache erscheint hier erwähnenswert, da die blutzuckersenkenden Verbindungen nach den bisherigen Erfahrungen vorwiegend bei älteren Diabetikern wirksam sind, bei denen also kein absoluter Insulinmangel besteht.

Das Krankheitsbild des Diabetes hat sich seit der Entdeckung des Insulins eindrucksvoll verändert. Während in der Vorinsulinzeit das Coma diabeticum als Todesursache noch 64 % betrug, entscheidet jetzt vor allem der Zustand des Gefäßsystems über das Lebensschicksal dieser Patienten.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, das Auftreten von Spätkomplikationen insbesondere der Retinopathie nach Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich Häufigkeit und Verlauf den Behandlungserfolgen mit Insulin gegenüberzustellen.

Die Untersuchung stützt sich auf ein Krankengut von über 3000 Diabetesfällen aus der III. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München Schwabing aus den Jahren 1959 bis 1965. Dazu wurden die Krankenblätter unter folgenden Gesichtspunkten durchgesehen und statistisch ausgewertet:

- 1.) Behandlungsarten
 - a.) mit Insulin
 - b.) mit Sulfonylharnstoffen
 - c.) mit Diät allein
- 2.) Lebensalter der Patienten
- 3.) Dauer des Diabetes in Jahren nach der Diagnosestellung.

II. Patientengut und Methodik.

Zur Auswertung gelangten 3035 Krankengeschichten. In dieser Gesamtzahl sind 1450 Männer und 1585 Frauen. Von diesen spritzten 1051 Insulin, 912 wurden mit Sulfonylharnstoffen behandelt und 230 mit Diät allein.

Die niedrige Zahl der mit Diät allein behandelten Patienten weist darauf hin, daß bei solchen Diabetikern nur selten eine Veranlassung zur stationären Aufnahme bestand.

Diese Krankengeschichten wurden unter folgenden Gesichtspunkten durchgesehen.

- 1.) Geschlecht
- 2.) Behandlungsart
- 3.) Dauer des Diabetes nach Diagnosestellung
- 4.) Fehlen oder Vorhandensein einer diabetischen Retinopathie.

In dieser Studie wurde davon Abstand genommen, die Güte der Stoffwechselführung auszuwerten, da die Bewertung eines stationären Krankengutes eine Querschnitt- nicht hingegen die erforderliche Längsschnitt-Beurteilung ermöglicht. Auch das Ausmaß der Retinopathie fand keine Berücksichtigung, da auf diese Weise das Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten in zu viele Untergruppen aufgeteilt worden wäre. Überdies hatte ein kritischer Überblick gezeigt, daß bei dieser Unterteilung keine auffallenden Unterteilungen zu erwarten gewesen wären. Bei den verschiedenen Therapieformen fanden nur solche Berücksichtigung, die länger als 3 Monate durchgeführt worden waren.

Wenn also z.B. ein Patient zwei Monate Sulfonylharnstoffe und später fünf Jahre lang Insulin erhielt, wurde er als Insulin-Patient geführt. Diabetiker, die z.B. ein halbes Jahr Sulfonylharnstoffe und dann über längere Zeit Insulin bekamen, wurden folgerichtig für die Auswertung nicht herangezogen.

III. Ergebnisse (Tabellen)

Tabelle 1 Unterteilung von 2193 Patienten
nach Behandlungsart und Ausmaß
der Retinopathie

Behandlungsart	Gesamtzahl der Fälle	Zahl der Retinopathiefälle
Insulin	1 051	276 (= 26,3 %)
Sulfonylharnstoff	912	204 (= 22,4 %)
nur Diät	230	86 (= 37,4 %)
	2 193	566
=====		

Tabelle 2 Unterteilung von 2193 Patienten
wie Tabelle 1 und nach Geschlechtern

Behandlungsart	Gesamtzahl der männlichen Diabetiker	Zahl der Retinopathie- fälle	
Insulin	495	131	26,5 %
Sulfonylharnstoff	495	81	16,4 %
nur Diät	111	48	43,2 %
	1 101	260	
=====			

Behandlungsart	Gesamtzahl der weiblichen Diabetiker	Zahl der Retinopathie- fälle	
Insulin	556	145	26,1 %
Sulfonylharnstoff	417	123	29,5 %
nur Diät	119	38	32,0 %
	1 092	306	
=====			

Tabelle 3 Unterteilung des Patientengutes nach Altersgruppen der Geschlechter.

0-40 Jahre	Männer			Frauen		
	Fälle	Retino- pathie	%	Fälle	Retino- pathie	%
Insulin	198	45	22,7	95	17	17,9
Sulfonylharnstoff	10	1	10,0	0	0	0
Diät	14	6	42,8	10	0	0

41-90 Jahre	Männer			Frauen		
	Fälle	Retino- pathie	%	Fälle	Retino- pathie	%
Insulin	297	86	29,0	461	128	27,8
Sulfonylharnstoff	485	80	16,5	413	123	29,8
Diät	97	42	43,3	109	38	35,0

Tabelle 4 Unterteilung von 758 Insulin-Fällen nach Diabetes-Dauer
(297 Männer über 40 Jahre)

Lebens- alter	1 - 5		6 - 10		11 - 15		16 - 20		21 - 25		Summe	
	o.R. ^{x)}	R. ^{xx)}	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.		
41-45	11	2	2	0	1	2	1	0	3	0	18	4
-50	8	1	3	1	0	1	3	1	0	2	16	6
-55	18	1	3	2	6	4	2	3	3	1	32	11
-60	15	1	4	4	7	1	1	5	1	2	28	13
-65	24	4	10	4	3	5	4	1	6	6	47	20
-70	11	4	8	4	5	2	1	3	6	4	31	17
-75	15	2	4	0	3	2	0	1	1	4	23	9
-80	10	1	2	0	1	2	0	0	0	2	13	5
-85	4	0	0	0	0	0	1	1	0	0	5	1
-90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	116	16	36	15	26	19	13	15	20	21	211	86
	132		51		45		28		41		297	

Retinopathie- Häufigkeit	12 %	30 %	40 %	54 %	51 %	29 %
-----------------------------	------	------	------	------	------	------

(461 Frauen über 40 Jahre)

41-45	12	0	2	2	0	0	2	0	0	1	16	3
-50	9	1	4	0	4	5	3	1	0	2	20	9
-55	21	1	9	2	2	4	1	1	0	3	33	11
-60	17	1	11	1	2	2	0	1	0	2	30	7
-65	25	1	20	9	9	4	5	4	1	7	60	25
-70	26	2	10	12	7	15	5	6	0	4	48	39
-75	35	2	12	5	4	3	4	2	2	5	57	17
-80	23	3	13	2	5	2	1	4	2	2	44	13
-85	13	1	3	1	4	1	0	0	1	0	21	3
-90	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	4	1
	183	12	85	35	38	36	21	19	6	26	333	128
	195		120		74		40		32		461	

Retinopathie- Häufigkeit	6 %	29 %	49 %	47 %	81 %	28 %
-----------------------------	-----	------	------	------	------	------

^{x)} ohne Retinopathie

^{xx)} Retinopathie

Tabelle 5 Unterteilung von 898 Sulfonylharnstoff-Fällen
nach Diabetes-Dauer

(485 Männer über 40 Jahre.)

Lebens- alter	1 - 5		6 - 10		11 - 15		16 - 20		21 - 25		Summe	
	o.R. ^x	R. ^{xx}	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.		
41-45	13	2	2	0	0	0	0	0	0	0	15	2
-50	22	4	3	1	0	0	0	0	0	0	25	5
-55	53	4	5	1	0	1	0	0	0	0	58	6
-60	49	4	7	2	1	0	1	0	1	2	59	8
-65	46	5	8	8	1	5	1	2	2	0	58	20
-70	51	5	7	6	1	1	1	0	1	1	61	13
-75	48	3	8	8	1	0	1	1	0	2	58	14
-80	35	0	7	4	0	2	1	1	1	1	44	8
-85	23	0	0	2	2	1	0	0	0	1	25	4
-90	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	340	27	48	32	6	10	5	4	5	7	405	80
	367		80		16		9		12		485	

Retinopathie- Häufigkeit	7 %	40 %	62 %	45 %	58 %	16,5 %
-----------------------------	-----	------	------	------	------	--------

(413 Frauen über 40 Jahre.)

41-45	7	0	3	0	0	0	0	0	0	0	10	0
-50	8	0	0	1	0	1	0	0	0	0	8	2
-55	27	2	4	2	0	0	0	0	0	0	28	4
-60	36	4	4	3	0	4	0	0	0	1	40	12
-65	33	8	10	9	0	3	0	1	0	0	43	21
-70	49	8	7	12	1	5	0	1	0	2	57	28
-75	40	13	9	8	3	5	0	1	0	2	53	29
-80	31	7	4	9	0	6	0	0	0	0	35	22
-85	12	2	2	2	0	1	0	0	0	0	14	5
-90	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	245	44	43	46	4	25	0	3	1	5	290	123
	289		89		29		3		6		413	

Retinopathie- Häufigkeit	15 %	52 %	86 %	100 %	84 %	30 %
-----------------------------	------	------	------	-------	------	------

^x) ohne Retinopathie

^{xx}) Retinopathie

Tabelle 6 Unterteilung von 206 Diät-Fällen nach Diabetes-Dauer
(97 Männer über 40 Jahre.)

Lebens- alter	1 - 5		6 - 10		11 - 15		16 - 20		21 - 25		Summ
	o.R. ^x)	R. ^{xx})	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.	o.R.	R.	
41-45	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
-50	6	2	0	0	0	0	0	1	0	0	6
-55	11	8	0	1	0	0	0	0	0	0	11
-60	7	3	1	1	0	1	0	2	0	0	8
-65	9	6	1	0	0	2	0	0	0	1	10
-70	8	1	1	1	0	0	0	1	0	1	9
-75	5	4	0	0	0	2	0	0	0	0	5
-80	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
-85	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
-90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52		27	3	3	0	5	0	4	0	3	55
79			6		5		4		3		97

Retinopathie- Häufigkeit	34 %	50 %	100 %	100 %	100 %
-----------------------------	------	------	-------	-------	-------

(109 Frauen über 40 Jahre.)

41-45	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3
-50	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
-55	7	1	1	0	0	0	0	1	1	0	9
-60	2	0	2	1	0	0	0	1	0	0	4
-65	12	4	3	1	0	0	0	0	0	0	15
-70	8	4	0	3	0	0	0	1	0	0	8
-75	10	7	1	1	0	0	0	0	0	0	11
-80	7	7	2	2	0	1	0	0	0	1	9
-85	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	6
-90	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
60		25	9	8	1	1	0	3	1	1	71
85			17		2		3		2		109

Retinopathie- Häufigkeit	30 %	17 %	50 %	100 %	50 %
-----------------------------	------	------	------	-------	------

^x) ohne Retinopathie

^{xx}) Retinopathie

Unterteilung von 297 Insulin- und 485 Sulfonylharnstoff-behandelten Männern nach der Diabetesdauer.
Angabe der absoluten Zahlen und des Prozentsatzes der Retinopathiehäufigkeit

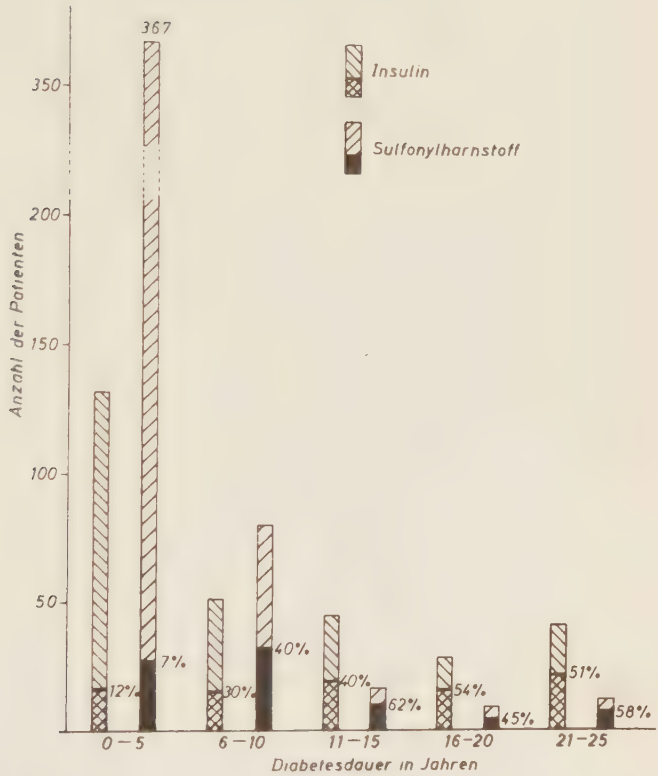


Abb. 1

Unterteilung von 461 Insulin- und 413 Sulfonharnstoff-
behandelten Frauen nach der Diabetesdauer
Angabe der absoluten Zahlen und des Prozentsatzes der
Retinopathiehäufigkeit

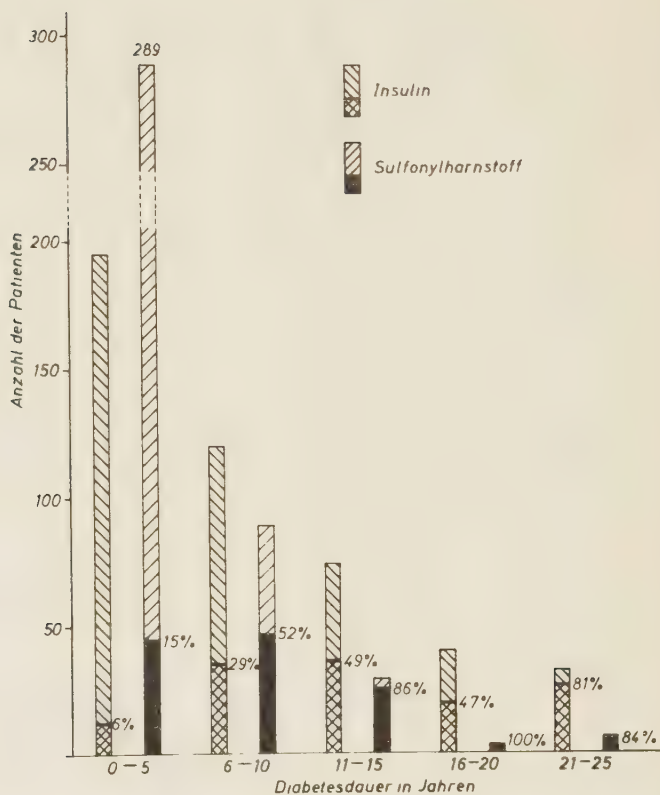


Abb. 2

IV/1 Besprechung des vorliegenden Schrifttums.

Der Verlauf des Diabetes wird heute in erster Linie durch Gefäßkomplikationen bestimmt (3). Bei diesen kann man grob differenzieren nach dem Befallensein kleiner und kleinster Gefäße als Mikroangiopathie und Veränderungen größerer und großer Gefäße als Makroangiopathie. Mit Ausnahme der Ansicht weniger Autoren (4, 5, 6) wird die Makroangiopathie nicht als diabetesspezifische Komplikation betrachtet. Dagegen gilt die Mikroangiopathie unbestritten als ein diabetesspezifisches Leiden. Sie stellt nach Le Compte in Form der diabetischen Retinopathie praktisch eine der Äußerungen dieser Angiopathie dar und nicht etwa eine Komplikation der Nieren-Kreislauffunktion. Arteriosklerose und Hypertension können wohl das Auftreten der diabetischen Retinopathie beschleunigen, der Diabetes kann andererseits die Arteriosklerose und Hypertension früher auslösen. Fest steht also, daß der Diabetes zuerst die kleinen und kleinsten Gefäße schädigt und sich somit in der Retinopathie diabetica manifestiert. Da Entstehung und Verlauf dieser Mikroangiopathie intra vitam ohne besonderen Eingriff durch Augenhintergrunduntersuchungen sicher beobachtbar sind, ist sie von größter diagnostischer und prognostischer Bedeutung. Die Veränderung der Netzhautkapillaren erstrecken sich von vereinzelt punktförmigen Blutungen bzw. Aneurysmen bis zur schweren Retinopathie proliferans, und haben unterschiedliche Beeinflussungen des Visus im Gefolge bis zu Gesichtsfeldausfällen und Amaurose. Bei schwerem Verlauf können flächenhafte Blutungen mit Netzhautablösungen, Glaskörperblutungen und Sekundärglaukom in Erscheinung treten.

Für das Auftreten der diabetischen Mikroangiopathie werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht, ohne daß über die Zusammenhänge einheitliche Meinungen bestünden.

Nach Mehnert (7) ist die Makroangiopathie altersabhängig, dagegen steht die Mikroangiopathie in keiner Korrelation zum Lebensalter des Diabetikers. Damit stehen die Meinungen von Waite und Beetham (8), sowie von Dolger (9) in Einklang, die dem Manifestationsalter des Diabetes keine Wichtigkeit für das Auftreten der diabetischen Retinopathie beimessen.

Zu abweichenden Auffassungen hiervon und auch untereinander gelangten Caird und Garret (10) einerseits und Mohnike (11) andererseits. Erstere sehen eine größere Gefährdung der Sehkraft bei höherem Lebensalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dagegen kommt Mohnike zu der Ansicht, daß eine Diabetesmanifestation im kindlichen und jugendlichen Alter das Auftreten von Retinopathien begünstigt, wobei allerdings die Feststellung augenscheinlicher Symptome von Angiopathie ein Lebensalter von 18 bis 20 Jahren voraussetzt (12). Darüberhinaus wird nach Mohnike bei jugendlicher Manifestation der Schweregrad diabetischer Gefäßkomplikationen verstärkt.

Die erste Beobachtung und Beschreibung der Retinopathie diabetica an einem Jugendlichen gab Jäger (13). In jüngster Zeit sind es Janert, Mohnike und Günther (14), die über Fälle von Retinopathie bei Jugendlichen und Kindern berichten.

Imponierend ist ferner der von Krüger (12) beschriebene Fall eines siebenjährigen Mädchens mit diabetischer Retinopathie, das im 18. Lebensmonat an Diabetes erkrankte.

Weitere Autoren, die sich der Meinung, daß zwischen Manifestationsalter und Auftreten von Retinopathie ein enger Zusammenhang besteht, anschließen, sind Portsmann und Wiese (15) sowie White und Waskow (16).

Was die Beziehung von Diabetesdauer und Retinopathie betrifft, stimmen die Meinungen größtenteils darin überein, daß die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer steht (7, 11, 12, 17, 18, 19 und 20). Das bedeutet jedoch keinesfalls, daß alle Diabetiker bei langer Krankheitsdauer von Retinopathie befallen werden. Auch Otto (21) gibt diesem Faktor vor dem Lebensalter dominierende Bedeutung für das Auftreten vaskulärer Spätkomplikationen. Die Sterbequote juveniler Diabetiker infolge Mikroangiopathie beträgt 40 %, dagegen wird bei Altersdiabetikern diese diabetische Angiopathie nur selten krankheitsbeherrschend sein.

Eine direkte Beziehung zwischen der Schwere des Diabetes, gemessen am Insulin-Bedarf, und der Schwere der Augenkomplikationen zeigt Mohnike an einem Krankengut von 6000 Diabetikern, wobei die Retinopathie bei schwerer Erkrankung früher und häufiger vorkommt. Ebenso liegen die Ergebnisse bei Ashton (22), der Root zitiert, in dem durch eindeutige Vergleichsgruppen diese Beziehung zwischen der Schwere des Diabetes und der Schwere der Augenkomplikationen unter Beweis gestellt wird. Nach Lundback und anderen (6) ist nicht die Schwere, sondern die Dauer der Diabetes-Erkrankung für die Manifestation des Spätsyndroms verantwortlich zu

machen. Einen breiten Raum nehmen in der Literatur Betrachtungen über die Abhängigkeit der Gefäßkomplikationen von der Güte der Stoffwechselführung ein. Die Arbeitsgruppe von Knowles (20) glaubt, anhand von Vergleichen aussagen zu können, daß degenerative Komplikationen bei Patienten mit Normalkost im gleichen Ausmaß auftraten, wie nach anderen Untersuchungen bei Patienten mit geregelter Diät. Bei Diabetikern mit und ohne Retinopathie fanden sie keinen Unterschied hinsichtlich der chemischen Kontrolle. Obwohl auch andere Autoren (23, 24, 25) dieser Auffassung beipflichten, überwiegt doch die Meinung, daß die Güte der Stoffwechselführung für die Entwicklung und die Progredienz einer diabetischen Angiopathie bedeutsam ist (2). Eine Befolgung der Diätvorschrift führt zur besseren chemischen Kontrolle, und diese wiederum zu entsprechendem Körpergewicht und Verminderung vorzeitigen Auftretens von Gefäßkomplikationen (27 bis 37).

Die umfangreichen Untersuchungen der Verhältnisse zwischen Kontrolle und Gefäßleiden bei jugendlichen Diabetes kommen aus der Universität Jowa (27 bis 29), der Joslin-Klinik (33, 38), und von Skouby aus Kopenhagen (39). Nach Kinsell (40) konnte Joslin im Jahre 1952 die "Quarter Century Victory Medal" 45 Kranken verleihen, die nach 25 Jahren Diabetesdauer keine Retinopathie und keine Zeichen eines Spätsyndroms aufwiesen.

Nach J.S. Friedenwald (41) existieren etwa 15 bis 20 % Diabetiker, die nach mehr als 20 Jahren Krankheitsdauer keine Retinopathie aufweisen. Constam (42) berichtet über jugendliche Diabetiker, die über 4 Jahrzehnte mit Diät und Insulin voll leistungsfähig waren und kommentiert, daß die Erfolge wohl kaum bei normaler oder freier Kost wahrscheinlich wären. Umfangreiche Statistiken anerkannter

Diabetologen beweisen, daß allein mit der konsequenten Behandlung und strikten Kontrolle der Stoffwechselstörung eine Möglichkeit zur erfolgreichen Bekämpfung gegeben ist (7).

Nach Mehnert ist auch heute noch eine gute Diabetes-einstellung die einzige, wenn auch beschränkte Möglichkeit die diabetischen Gefäßerkrankungen in Entwicklung und Ausmaß zu verhindern, abzuschwächen oder zu verzögern.

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß John (44) sogar die Qualität der Stoffwechselführung mit dem Schweregrad der Retinopathie in Beziehung bringt. Bei Patienten unter schlechter Kontrolle ist die Ausweitung der Netzhautveränderung in den Stadien II und III ausgeprägter, als bei solchen unter guter oder mittelmäßiger Kontrolle. Dies trifft für Netzhautveränderungen im Stadium I nicht zu, woraus der Schluß gezogen wird, daß das Stadium I einen Teil des natürlichen Fortschreitens des Diabetes-Zustandes darstellt.

Abschließend kann man also die wichtigsten charakteristischen Merkmale der diabetischen Mikroangiopathie zusammenfassen:

- 1.) Es handelt sich um ein diabetisch-spezifisches Gefäßleiden.
- 2.) Die Mikroangiopathie ist um so häufiger, je länger der Diabetes besteht.
- 3.) Die Schwere des Krankheitsbildes hängt von der Güte der Stoffwechselführung ab.

Weitere Faktoren, die von einigen Diabetologen nach ihrer Wirkung auf die Gefäße des Diabetikers untersucht und diskutiert werden, sind unter anderem das Geschlecht. Daß dieses Einfluß auf die Häufigkeit diabetischer Retinopathie nimmt, bejahen Braun (45), Hanum (46), Heinsius (47), wo hingegen größere Statistiken (15) von Keiding und Mitarbeiter (38), Jahnert und Mitarbeiter (14), und von Babel und Rilliet (48) diese Geschlechtsdifferenz nicht bestätigen. Wieder andere messen diesem Faktor nur geringe Bedeutung bei (20, 49, 50). Eine Heredofamiliarität kann nicht außer Acht gelassen werden, da nach einigen Beobachtungen eine diabetische Mikroangiopathie bereits bei beginnendem Diabetes oder sogar schon vor dessen klinischer Manifestation nachgewiesen wurde. Nach Bloodworth (52, 53) allerdings sind solche Gefäßveränderungen bereits Ausdruck einer Stoffwechselstörung, auch wenn diese noch unbemerkt verläuft.

Die Bedeutung der Adipositas als auslösenden und aggravierenden Faktor bezeichnet Pietschmann (51) als erwiesen.

Mohnike (11) stellt in einer umfangreichen Arbeit einige Faktoren zusammen, die die Frage nach Pathogenese und klinischen Besonderheiten einer diabetischen Mikroangiopathie erhellt. Besonders Gewicht legt er auf die eingetretenen Veränderungen der Blutchemie. Neben den Erhöhungen der Konzentration eiweißgebundener Hexosen und des Glucosamins, kommt es zu Verschiebungen innerhalb der Serum-eiweißfraktionen. Bei bestehender Angiopathie sind die Albumine vermindert, beta- und vor allem alpha-2-Globuline vermehrt. Die Beziehungen zum Lipoidstoffwechsel sind nach Mohnike nicht so streng wie zum Eiweißhaushalt. Je nach Schwere der Mikroangiopathie

erhöht sich das Gesamtcholesterin, was jedoch nicht den Ergebnissen von Adlersberg (54) sowie Sohrade und Mitarbeiter (55) entspricht, die nur eine Erhöhung der freien Fettsäuren und der Triglyceride feststellten.

Weiter ist seit langem bekannt, daß durch Infekte eine Angiopathie schubartig auftreten oder sich verschlechtern kann (11).

Bei Gefäßschäden, die durch Hypoglykämie gesetzt werden können, liegt wohl der kausale Zusammenhang nicht allein in der Unterzuckerung, sondern auch in der gegenregulatorischen Adrenalinausschüttung mit ihrem konsekutiven Blutdruckanstieg (56).

Von Bedeutung ist außerdem, daß diese Komplikationen bei Hypoglykämien fast ausschließlich bei Patienten angetroffen werden, deren Gefäßsystem bereits vorgeschädigt ist (7). Die Beziehung zu den innersekretorischen Drüsen werden noch sehr unterschiedlich bewertet, da die Therapieversuche in Form doppelseitiger Epinephrektomien (11) und auch Hypophysektomien (57-61) nicht restlos überzeugten. Eine spezifische Therapie für die Gefäßkomplikationen existiert nicht; die Versuche mit gefäßabdichtenden Substanzen oder Sexualhormonen enttäuschten. Die Anwendung anaboler Steroide allein (62) oder im Kombination mit Thyreoidin brachte wohl gelegentlich Erfolge (11).

Zu der Frage, inwieweit die verschiedenen Arten der Diabetes-Behandlung auf Veränderungen am Gefäßsystem der Diabetiker ursächlichen Einfluß nehmen können, finden sich wenige auf Untersuchungen gestützte Hinweise in der Literatur.

Seit ungefähr 40 Jahren wird in der ganzen Welt eine Zunahme von diabetischen Gefäßschäden festgestellt. Man sah zunächst in der Einführung des Insulins die mittelbare Ursache für diese Zunahme als Folge erhöhter Lebenserwartung. Später vermutete man im Fremdeiweiß des Insulins die unmittelbare Ursache der diabetischen Angiopathie (1). Diese direkte Gefäßschädigung konnte aber bis jetzt nicht bewiesen werden.

Sicher drückt sich in der zahlenmäßigen Zunahme der diabetischen Angiopathie einmal die Verschiebung der Altersstruktur aus, zum anderen aber auch, daß man Gefäßschäden in vivo mit größerer Sicherheit zu diagnostizieren vermag. Obwohl man weiß, wie wichtig das Ausmaß der Angiopathie für die Lebenserwartung der Diabetiker ist, kann man auch heute nichts Endgültiges über die auslösenden Faktoren sagen. Völlig offen ist noch die Frage, ob die seit 10 Jahren eingeführten oralen Antidiabetica Vor- oder Nachteile in Bezug auf die Gefäßkomplikationen mit sich bringen. Die Ansichten darüber sind geteilt.

Constam (64) warf durch einen kurzen kasuistischen Beitrag das Problem der diabetischen Angiopathie und ihrer Prophylaxe auf. Darin wird festgestellt, daß die Behandlung durch Sulfonylharnstoffe in Bezug auf die Gefäßkomplikationen des Diabetes offenbar ungünstiger als die Insulin-Therapie sei. Constam rät deshalb, mit Insulin in solchen Fällen nicht zu zögern. Hingegen stellen Haller und Strauzenberg fest (65), daß man nicht sicher weiß, ob es sich bei einer unter Sulfonylharnstoff-Therapie auftretenden Retinopathie, die das am ehesten erkennbare Zeichen einer Angiopathie ist, um einen Status post oder propter hoc handelt.

Diese Autoren führen weiter aus: "Wir haben keine sicheren Anhaltspunkte dafür finden können, daß eine bestehende Retinopathie durch eine Sulfonylharnstoff-Behandlung ungünstiger beeinflusst wird." Und weiter: "Bei guter Einstellbarkeit auf Sulfonylharnstoff-Präparate bildet die Retinopathie im allgemeinen keine Kontraindikation. Fälle mit fortgeschrittener Retinopathie, oder solche, bei denen aufgrund der Beobachtungen eine Tendenz zur Verschlechterung besteht, sollten jedoch besser mit Insulin behandelt werden."

Creutzfeldt und Söling (66) berichteten: "Hinsichtlich der diabetischen Retinopathie ergab sich bisher kein sicherer Anhalt dafür, daß diese Komplikationen unter Sulfonylharnstoff-Therapie Verschlechterung erfahren."

Auch Mohnike (12) berichtet: "Wir überblicken etwa 6000 Fälle von über längere Zeit mit oralen Antidiabetica behandelten Patienten. Spätkomplikationen allergischer Art sind möglich, jedoch eine Rarität. Einen besonderen ungünstigen Verlauf diabetischer Komplikationen seitens der kleinsten und großen Gefäße sehen wir nicht."

Mehnert kann anhand eines großen Krankengutes, auf mindestens 10 Jahre verteilt, bisher aussagen, daß kein Hinweis für eine Förderung der diabetischen Gefäßkomplikationen durch die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen besteht (19). Es wird im Gegenteil sogar angenommen, daß die kombinierte Diät-Tabletten-Behandlung in geeigneten Fällen eine bessere Kompensation der Stoffwechselstörung als die Insulin-Therapie ermöglicht.

Nach Creutzfeldt (2) bietet die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen, insbesondere bei Vorliegen ausgeprägter arteriosklerotischer Veränderungen, wie sie sich gerade beim Altersdiabetes finden, der Insulin-Therapie gegenüber Vorteile, da hypoglykämische Erscheinungen nur selten, und wenn, dann nur in leichter Form auftreten.

Mellinghoff (67) äußert sich ähnlich:

"Unter Therapie mit Tabletten entfällt die bei Gefäßkranken besonders nachteilige Gefährdung durch hypoglykämische Zustände und die gerade in diesen Fällen so unerwünschte Wasserbindung, die bei einem Teil der Diabetiker mit der Insulin-Behandlung oft störend verknüpft ist."

In der Kernfrage, ob orale Antidiabetica Vor- oder Nachteile in Bezug auf Gefäßkomplikationen haben, überwiegen also eindeutig die Meinungen, die Nachteile verneinen.

IV/2 Diskussion der eigenen Ergebnisse.

Durch die Einführung der oralen Antidiabetica stellt sich die Frage, ob diese Substanzen einen nachteiligen Einfluß auf diabetische Gefäßkomplikationen ausüben. Das gleiche Problem besteht aber auch im Hinblick auf die Insulin-Therapie.

Auch nach unseren Ergebnissen kann ein Überwiegen der Retinopathie bei den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten nicht festgestellt werden. Die Auswertung der Ergebnisse gestaltet sich aus verschiedenen Gründen nicht leicht und erlaubt in vielfacher Hinsicht nur Analogie-Schlüsse. Zunächst einmal ist zu bedenken, daß zwei Faktoren jede Auswertung beeinflussen:

- 1.) Die Dauer des manifesten Diabetes und
- 2.) die Güte der Stoffwechselführung.

Letzterer Faktor ist zwar für den behandelnden Arzt der Wichtigste überhaupt, fällt aber im Hinblick auf das Ausmaß der Gefäßschäden nicht so sehr ins Gewicht wie die Dauer der bestehenden manifesten Zuckerkrankheit. Nur dieser zweite Faktor konnte bei unseren Untersuchungen Berücksichtigung finden, da bei einer Beurteilung im Querschnitt keine Aussage über die Qualität der diabetischen Einstellung über einen längeren Zeitraum gemacht werden kann. Der nach allgemeiner Ansicht besonders wichtige Faktor der Dauer des manifesten Diabetes muß jedoch unter allen Umständen Berücksichtigung finden. Da der Diabetes mitunter eine Progedienz hinsichtlich seines Schweregrades aufweist und der zunächst oral

behandelte Diabetiker gelegentlich später Insulin spritzen muß, könnte ein Fehler dadurch auftreten, daß die längere Diabetesdauer solcher Insulin-behandelten Patienten ein vermehrtes Ausmaß an Retinopathien vorspiegelt. Eine weitere Fehlermöglichkeit, die besonders für stationäre Patienten gilt, und die bei unseren Auswertungen eine große Rolle spielt, betrifft die mit Diät allein behandelten Diabetiker. Bei solchen Patienten ist nur selten Veranlassung gegeben, sie stationär zu behandeln; es sei denn, eine über längere Zeit schlechte Stoffwechselführung erfordert eine Umstellung auf eine andere Behandlungsform. Häufig könnten es sogar Gefäßkomplikationen sein, die bei solchen Patienten eine Neueinstellung erforderlich machen. In der Tat hatte die Mehrzahl unserer diätetisch behandelten Diabetiker eine solche schlechte Stoffwechselführung, so daß dieser Faktor zweifellos eine große Rolle spielt, und die Ergebnisse zu Ungunsten der Diät-Patienten verfälscht.

Der Tabelle 3 ist zu entnehmen, daß erwartungsgemäß bis zu 40 Jahren die meisten Patienten Insulin spritzen, und daß bei den Männern und Frauen hier etwa gleiche Prozentsätze hinsichtlich der Retinopathie (22,7 bzw. 17,9 %) vorliegen.

Wichtiger für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit sind die vergleichenden Untersuchungen bei den Patienten über 40 Jahren. Hier zeigt sich, daß Insulin-spritzende Frauen und Männer sowie Sulfonylharnstoff-behandelte Frauen etwa den gleichen hohen Prozentsatz von 28 bis 30 % an Retinopathie aufweisen. Lediglich die mit Sulfonylharnstoff-behandelten Männer fallen mit 16,5 % deutlich ab.

Worin liegt dieser Unterschied in der Retinopathie-Häufigkeit bei Männern und Frauen begründet?

Zunächst drängt sich der Verdacht auf, daß Sulfonylharnstoff-behandelte Männer zufällig eine kürzere Diabetesdauer zeigen, und daß auf diese Weise die Ergebnisse verfälscht werden. Tatsächlich läßt sich erkennen, daß in den für die Retinopathie-Entwicklung besonders wichtigen Jahre (6 bis 15 Jahre nach Diabetes-Beginn) die weiblichen Patienten deutlich überwiegen, obwohl sie bei geringerer Gesamtzahl (413 Frauen, 485 Männer) eigentlich auch in diesen Jahren eine geringere Patienten-Zahl aufweisen sollten. Dementsprechend umgekehrt liegen die Verhältnisse in der naturgemäß stärksten Patienten-Gruppe (Diabetesdauer 1 bis 5 Jahre), wo sich im Verhältnis zur Gesamtzahl weit mehr Männer finden, (367 von 485 Männern; 289 von 413 Frauen). Wenn man aber innerhalb der einzelnen Jahresgruppen (1 bis 5 Jahren) Patienten mit und ohne Retinopathie gegenüberstellt, läßt sich doch bestätigen, daß die Frauen erheblich schlechter abschneiden.

Prozentual auf die Gesamtzahl in den einzelnen Jahresgruppen umgerechnet zeigen die in Tabelle 5 aufgeführten Zahlen eine Retinopathie-Häufigkeit wie folgt:

Diabetes-Dauer in Jahren	Retinopathie-Häufigkeit	
	♂	♀
1 - 5	7 %	15 %
6 - 10	40 %	52 %
11 - 15	62 %	86 %
16 - 20	45 %	100 %
21 - 25	58 %	84 %

Aus diesen Zahlen geht eindeutig hervor, daß die Sulfonylharnstoff-behandelten Frauen unabhängig von der Diabetesdauer wesentlich eher eine Retinopathie

haben, als die Sulfonylharnstoff-behandelten Männer. Wie verhält es sich nun im Hinblick auf die Insulin-behandelten Männer und Frauen? Gemäß Tabelle 3 könnte man annehmen, daß die Retinopathie-Häufigkeit derjenigen der Sulfonylharnstoff-behandelten Frauen entspricht. Das Bild ändert sich aber erheblich bei Berücksichtigung der Diabetesdauer, da diese bei den Insulin-behandelten Patienten aus den oben diskutierten Gründen wesentlich länger ist.

(s. Tabelle 4)

So findet sich z.B. ein Anteil von mehr als 50 % der Insulin-spritzenden Patienten in den Gruppen mit einer Diabetesdauer von mehr als 5 Jahren, während bei den Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten in dieser Gruppe nur ca. 25 % zu finden sind. Die aufschlußreiche Aufschlüsselung nach dem Anteil der Retinopathie-Häufigkeit innerhalb der verschiedenen Gruppen bei den Insulin-spritzenden Patienten läßt dann auch erkennen, daß die Retinopathie-Quote viel eher den günstigeren Zahlen der Sulfonylharnstoff-behandelten Männer entspricht, als denen der Frauen:

Diabetes-Dauer in Jahren	Retinopathie-Häufigkeit	
1 - 5	12 %	6 %
6 - 10	30 %	29 %
11 - 15	40 %	49 %
16 - 20	54 %	47 %
21 - 25	51 %	81 %

Die Insulin-behandelten Männer schneiden nach dieser Darstellung sogar günstiger ab, als die Sulfonylharnstoff-behandelten Männer, und im übrigen

auch als die Insulin-behandelten Frauen. Letzteres läßt sich allerdings nur bei einer getrennten Betrachtung der Gruppen mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren und besonders mit mehr als 20 Jahren erkennen.

Zusammenfassend kann man also bei dieser Art der Beurteilung sagen, daß Frauen mehr Retinopathien aufweisen als Männer, und daß dies besonders für den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetes gilt.

Einen aufschlußreichen Vergleich würden nun in diesem Zusammenhang die mit Diät allein behandelten Patienten bieten. Da sich hier im Gegensatz zu anderen Autoren (63) Auswertungen mit einem weitaus höheren Prozentsatz an Retinopathie ergeben, muß ganz offensichtlich dieses Ergebnis methodisch bedingt, d.h. nur mit Einschränkung verwertbar sein. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, daß die aus den oben genannten Gründen unter schlechteren Bedingungen ausgenommen diätetisch-behandelten Patienten eine negative Auswahl darstellen. Auf andere Weise ist der außerordentlich hohe Retinopathie-Prozentsatz nicht zu erklären, zumal die Diabetesdauer (s. Tabelle 6) sich nicht auffallend von den auf andere Weise behandelten Patienten unterscheidet. Der hohe Prozentsatz der Retinopathie in der Diät-Patienten-Gruppe stützt also nicht ohne weiteres die Annahme, daß diesem Patiententyp, der ja etwa den mit Sulfonylharnstoffen behandelten Diabetikern entspricht, eine höhere Retinopathie-Häufigkeit zukommt. Andererseits kann dieser Befund die Vermutung solcher Zusammenhänge aber auch nicht entkräften. Die Erklärung, warum insbesondere mit Sulfonylharnstoffen behandelte Frauen eine so ausgeprägte Retinopathie-Häufigkeit aufweisen, muß

offen bleiben, zumal auch andere Autoren (53) - wenn auch an zumal kleinerem Patientengut - diesen Befund nicht erklären konnten.

Im Zusammenhang mit den nur mit Einschränkung verwertbaren Ergebnissen der mit Diät allein behandelten Diabetikern darf man sagen, daß das gefährliche Wort vom "leichten Alters-Diabetes" durch unsere Untersuchungen, wie auch durch Befunde anderer Autoren ad absurdum geführt wird.

Der Schweregrad eines Diabetes darf nicht nach dem Insulin-Bedarf gemessen werden, sondern nach dem Ausmaß der Gefäßkomplikationen. In dieser Hinsicht schneiden die älteren Diabetiker sicherlich nicht besser ab als die jungen Patienten.

Der oralen Medikation einen nachteiligen Effekt auf die Entstehung der Mikroangiopathien zuzuschreiben und einer Fremdinsulin-Behandlung das Wort zu reden, scheint aus zwei Gründen überdies nicht haltbar.

Einmal besitzen jene Diabetiker, die Sulfonylharnstoffe erhalten, körpereigenes Insulin, sind also keineswegs ohne Insulin; zum anderen läßt sich erfahrungsgemäß bei Patienten, die auf Sulfonylharnstoffe ansprechen, eine besonders ausgeglichene Stoffwechselführung erzielen, wie sie sonst bei einer Fremdinsulin-Behandlung kaum möglich ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG.

Anhand eines Krankengutes von 3035 Diabetesfällen aus den Jahren 1959 bis 1965 wurde der Frage nachgegangen, ob verschiedene medikamentöse Behandlungsformen Einfluß auf die relative Häufigkeit der diabetischen Gefäßkomplikationen nehmen. Dazu wurde die Retinopathie-Häufigkeit nach Insulin- bzw. Sulfonylharnstoff-Behandlung in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht der Patienten sowie von der Krankheitsdauer untersucht. Eine statistische Auswertung führte zu dem Schluß, daß Sulfonylharnstoff-Präparate das Auftreten diabetischer Angiopathien gegenüber der Insulin-Therapie offenbar nicht fördern. Hingegen tritt in dem untersuchten Krankengut eine auffällige Häufung diabetischer Retinopathien bei Frauen in höherem Alter in Erscheinung, die sich jedoch nicht als Sulfonylharnstoff-abhängig erweist.

Männer der gleichen Altersgruppe, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, schneiden wesentlich besser ab, während die mit Diät allein behandelten älteren Patienten in dem vorliegenden Krankengut besonders schlechte Ergebnisse aufweisen. Letzteres dürfte allerdings methodisch - durch eine negative Auswahl der stationären Aufnahme gelangenden diätetisch behandelten Patienten - zu erklären sein.

Herrn Priv.Doz. Dr. H. Mehnert danke ich
besonders für die Überlassung des Themas, sowie
für seine freundliche Unterstützung in allen
Fragen bei der Gestaltung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für
die Genehmigung, mit dieser Arbeit promovieren
zu dürfen.

VI.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Thiel, R.: Diabetes mellitus ein Gefäßproblem
Stuttgart 1956
- 2) Alexander, K., Die diabetischen Angiopathien
Hartmann, F., DÄ 12/19, 1965
Mitzkat, H.J.:
- 3) Mohnike, G.: Diagnose und Behandlung diabetischer
Blutgefäßkomplikationen
tägl. Praxis 4, 839 (1961)
- 4) Randerath, E., in: Diabetes mellitus von K. Oberdisse u.
Diezel, P.B.: K. Jahnke (Stuttgart 1959) S. 54
- 5) Hevelke, G.: in: Diabetes mellitus von K. Oberdisse u.
K. Jahnke (Stuttgart 1959) S. 93
- 6) Lundback, K.: Das spät-diabetische Syndrom.
Angiopathia diabetica.
Ergebnisse im Med. Kinderheim
N.F. 8, 1 (1957)
- 7) Mehnert, H.: Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
und Erkrankungen des Gefäß-Systems.
Mannheimer Fortbildungslehrgänge 30,
70-80 (1965)
- 8) Waite, J.H., The Visual Mechanism in Diabetes
Beetham, W.P.: mellitus
New Engl.J.Med. 212, 367 u. 429 (1935)
- 9) Dolger, H.: Clinical Evaluation of Vascular
Damage in Diabetes Mellitus.
J.Amer.med.Ass. 134, 1289 (1947)
- 10) Caird, F.J., Prognosis for vision in diabetic
Garret, C.J.: retinopathy. Diabetes 12, 389 (1963)
- 11) Mohnike, G.: Über diabetische Angiopathie,
Acta diabetologica latina
2, 139-150 (1965)
- 12) Mohnike, G.: Gefäßkomplikationen beim Diabetes
mellitus
Dtsch.Med. J. 14, 753 (1953)
- 13) Jäger, E.: Beiträge zur Pathologie des Auges
Wien 1855

- 14) Janert, H.,
Mohnike, G.,
Günther, L.: Optalmologische Diabetesstudien.
II. Mitteilung: Augenhintergrundsbefund
bei 2600 stationär kontrollierten
Zuckerkranken.
Klin. Wochenschrift 34, 807 (1956).
- 15) Portsmann, E.,
Wiese, J.: Die Retinopathie im Rahmen der
diabetischen Angiopathie.
Klin. Mbl. Augenheilk. 125, 336 (1954).
- 16) White, P.,
E. Waskow: Clinical Pathology of Diabetes in
Young Patients. Sth med. J. 41, 561
(1948).
(Bgham. Ala).
- 17) Houtsmuller, A.J.,
Henkes, H.E.: Clinical Investigations of Patienten^s
with retinopathy treated with
anabolic steroids.
Experta medica, 74, 28 (1964).
- 18) Parkes Beetham, W.: Visual prognosis of proliferating
diabetic. retinopathy.
Brit. J. Ophtal. 47, 611 (1963).
- 19) Mehnert, H.,
Mayer, K., Lohé, H.,
Hesse, M.,
Farag, I.: Klinische Ergebnisse nach 5 Jahren
Diabetesbehandlung mit Sulfonylharn-
stoff-Präparaten.
Med. et Hyg., 19, 557-560 (1961).
- 20) Knowles, H.C.; Jr.,
Guest, G.M.,
Lampe, J., Kessler, M.,
Skillmann, T.G.: The Course of juvenile diabetes
treated with unmeasured diet.
Diabetes, 14, 239 (1965).
- 21) Otto, H. und
Otto-Benefeldt, E.: Vortrag vom 12.7.1961. IV.
Kongress der Internationalen
Diabetes-Vereinigung.
- 22) Ashton, M.: Diabetic Micro-Angiopathy
Fortschr. Augenheilk. 8, I (1958).
- 23) Forsyth, C.C.,
Payne, W.W.: Free diets in treatment of
diabetic children.
Arch. dis. Child. 31, 245 (1956).
- 24) Larsson, Y.,
Sterky, G.,
Christiansson, G.: Long-term prognosis in juvenile
diabetes mellitus.
Acta Paediat. (Upps) 51: Supp. 130:1,
1962.

- 25) Downie, E.,
Martin, F.J.R.: Vascular disease in juvenile diabetic patients of long duration.
A. preliminary report.
Diabetes 8, 383 (1959).
- 26) Daeshner, C.W.,
Deisher, R.W.,
Hartmann, A.F.: Later Status of juvenile diabetics
J. Pediat., 38, 8 (1951).
- 27) Hardin, R.D.,
Jackson, R.L.,
Johnston, T.L.,
Kelly, H.G.: Development of diabetic retinopathy:
Effects of duration and control
of diabetics.
Diabetes, 5, 397 (1956).
- 28) Kerr, R.B.,
Brown, G.D., Kalant, N.: Follow-up study of juvenile diabetics
Canad. Med. Ass. 66, 97 (1952).
- 29) Jackson, R.L.,
Hardin, R.C.,
Walter, G.L.,
Henricks, A.B.,
Kelly, H.G.: Degenerative changes in young diabetics
in relationship to level of control.
Proc. Amer. Diabetes, Ass.,
9, 307 (1949).
- 30) Guild, H.G., Grubb, W.,
Mildred, Y.,
Sidbruy, J.B.Jr.: Vascular Complications of Juvenile
Diabetes.
J. Pediat., 41, 722 (1952).
- 31) Pillow, R.P.,
Palmer, L.J.: Juvenile diabetes
Northwest Med., 48, 101 (1949).
- 32) Joos, T.H.,
Johnston, J.A.: A long-term evaluation of the
juvenile diabetic.
J. Pediat., 50, 133 (1957).
- 33) Wilson, J.L.,
Root, H.F.,
Marble, A.: Prevention of degenerative vascular
lesions in young patients by
control of diabetes.
Amer. J. Med. Sci., 221, 479 (1951).
- 34) Collyer, R.T.,
Hazlett, B.E.: Retinopathy and neuropathy in one
hundred growth-onset diabetic patients.
Canad. Med. Ass. J., 85, 1328 (1961).
- 35) Engleson, G.: Studies in diabetes mellitus.
Lund, Sweden, Berlingska Boktryckeriet
(1954).

- 36) Grayzel, H.G.,
Warshall, H.B.: Clinical survey of vascular complications
in juvenile diabetes mellitus.
Pediatrics, 8, 506 (1951).
- 37) Sherill, J.W.: Diabetic retinitis: The relationship
between retinal degenerative changes and
the degree of diabetic control.
Bull.Scripps.Metab.Clinic. 2, 1 (1951).
- 38) Keiding, N.R.,
Root, H.F.,
Marble, A.: Importance of control of diabetes in
prevention of vascular complications.
Jama, 150, 964 (1952).
- 39) Skouby, A.P.: The influence of the duration and
severity of diabetes on the development
of vascular lesions.
Acta Med.Scandinav.Suppl. 155, 317 (1956).
- 40) Kinsell, L.W.: Prevention of vascular disease in the
diab.
Diabetes 4, 298 (1955).
- 41) Friedenwald J.S.: Diabetic Retinopathy
Amer. J. Ophthal., 37, 953 (1954).
- 42) Constam, G.R.: Praktische Diabetesfragen. III.
Stoffwechselführung u. Spätkomplikationen.
Dtsch. Med. Wschr., 89, 2326 (1964).
- 43) Mehnert, H.: Aktuelle Diabetes-Probleme in Klinik
und Praxis.
Dtsch. Med. Wschr., 16, 744 (1966).
- 44) John A. Collwell,
M.D. Chicago: Effect of diabetic control on Retinopathy
Diabetes 15, July 1966.
- 45) Braun, R.: Retinitis diabetica, v. Graefes Arch.Ophth.
136, 265 (1937).
- 46) Hanum, S.: Diabetic Retinitis, Clinical Studies of
195 cases of Retinal Changes in Diabetes.
Acta Ophthal (Klh) Suppl. 16 (1938).
- 47) Heinsius, E.: Über die Ätiologie der Netzhaut-
erkrankungen bei Diabetes-mellitus.
Klin. Wschr. 18, 153 (1939).
- 42) Babel, J.,
Rilliet, B.: La retinopathie diabétique
Ophthalmologica (Basel) 135, 471 (1958).

- 49) Mc Kechnie, J.K.: Diabetic retinopathy in Natal Indians
Excerpta Medica, 74, 31 (1964).
- 50) Donstam, G.R.: Praktische Diabetesfragen II
Probleme der diabetischen Angiopathie.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 2083 (1964).
- 51) Pietschmann, H.: Statistisch-Klinische Untersuchungen
über den Altersdiabetes.
Wiener Kl. Wschr. 15, 257 (1963).
- 52) Bloodworth, Jr., JMB: Diabetic Microangiopathy
Diabetes 12, 133 (1963).
- 53) Bloodworth, Jr., JMB, Ernemann, R.: Non hereditary diabetes: human and
experimental. Its theoretical significance in diabetic microangiopathy.
Experta Medica, 74, 98 (1964).
- 54) Adlersberg, D., Eisler, L.: Circulating Lipids in Diabetes mellitus
J. Amer. Med. Ass., 170, 1261 (1959).
- 55) Schrade, W., Biegler, R., Boehle, E., Harmuth, E.: Fatty-acid Composition of Lipid
Fractions in Diabetic Serum.
Lancet I, 285 (1963).
- 56) Wolf, G.: Hypoglykämie
Med. Wschr. 15, 297 (1961).
- 57) Lundback, K., Mahnros, R., Anderson, H.C., v.Orth, Jensen, V.A.: Hypophysectomy for diabetic angiopathy.
A preliminary report.
Diabetes, 11, 474 (1964).
- 58) Gonda, A., Mc Garry, E.E., Beck, J.C.: The influence of hypophysectomy upon
renal function in patients with diabetic retinopathy.
Excerpta Medica, 74, 25 (1964).
- 59) Lawrence, J.H., Born, J.L., Linfoor, J.A., Tobias, C.A., Kling, R.P., Gottschalk, A.: Pituitary irradiation with heavy
particles in diabetic retinopathy.
Excerpta Medica, 74, 30 (1964).
- 60) Rees, S.B., Fager, C.A., Bradley, R.F.: Pituitary ablation and the natural
course of retinitis proliferans.
Excerpta Medica, 74, 33 (1964).

- 61) Ainslie, D.,
Logue, V.,
Nabarro, J.D.N.: Surgical hypophysectomy for diabetic
retinopathy.
Diabetes, 11, 463 (1962).
- 62) Valk, L.E.M.: Nandrolon decanoate, a useful anabolic
steroid in diabetic retinopathy instead
of destruction of the hypophysis.
Excerpta Medica, 74, 36 (1964).
- 63) Fischer: Inaugural Dissertation,
München. (in Bearbeitung)
- 64) Constam, G.R.: Dtsch. Med. Wschr. 89 (1964),
Nr. 44, p. 2083.
- 65) Haller, H.,
Strauzenberg, S.E.: Perorale Diabetes-Therapie,
Leipzig 1959.
- 66) Creutzfeldt, W.,
Söling, H.D.: Orale Diabetes-Therapie und ihre
experimentellen Grundlagen
(aus: Ergebnisse der inneren Medizin
und Kinderheilkunde).
Springer-Verlag 1960, p. 111.
- 67) Mellinghoff, C.H.: Med. Klin. (1956) 36: 1497 bis 1502.

Lebenslauf.

Am 21. Februar 1921 bin ich, Gabriele Bretschneider, als Tochter des Chorrektors Hugo S o w a und seiner Ehefrau Martha in Rosenberg Oberschl. geboren. Nach üblicher Schulzeit legte ich am 1.9.1939 am Real-Reformgymnasium zu Rosenberg/Os das Notabitur ab. Anschließend ein Jahr Pflichtarbeitsdienst. Mein Medizinstudium begann mit dem letzten Trimester am 1.9.1940 zu Breslau und wurde im Januar 1945 durch die Flucht aus Schlesien unterbrochen. Erst am 20. Juli 1955 beendete ich mein Staatsexamen mit der Note "Gut" in Frankfurt/M.

Zwischenzeitlich notapprobiert (24. April 1945 in Halle/S) habe ich praktisch gearbeitet. Seit meiner Approbation war ich gelegentlich vertretungsweise, und seit November 1956 außerdem als Schulärztin im Bereich des Staatl. Gesundheitsamtes Altötting(Obb. tätig.

Ab 1.1.1966 bin ich Mitarbeiterin des wissenschaftlichen Außendienstes des Arzneimittel Kontors München der Farbwerke Höchst.

Am 5. September 1945 habe ich mich mit dem Chemiker Dr. Horst Bretschneider verheiratet.

